

Estrés oxidativo, disfuncion endotelial y aterosclerosis

Oxydative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis

Joffre Lara Terán^{1,2,3}

¹ Médico Cardiólogo, Miembro del Staff Clínica Kennedy Sanborondón, Guayaquil, Ecuador.

² Profesor de Fisiopatología Universidad del Espíritu Santo Guayaquil, Ecuador.

³ Coordinador del Programa de Medicina Interna, Hospital Juan Tanca Marengo, Guayaquil, Ecuador.

Resumen

Muchos de los componentes patológicos de las enfermedades cardiovasculares están estrechamente relacionados con una disregulación del metabolismo de las especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo). Por ejemplo, la oxidación de las LDL, la disfunción endotelial y los procesos inflamatorios están mediados en parte por el aumento en la producción celular de las especies reactivas de oxígeno (ERO). Igualmente, otras condiciones asociadas con la enfermedad cardiovascular, como la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, se caracterizan por una sobreproducción de ERO y un excesivo estrés oxidativo. En el presente artículo se revisa la participación de las ERO en estos procesos patológicos.

Palabras clave: Especies reactivas de oxígeno, célula.

Abstract

Many of the cardiovascular diseases pathologic components are closely related to reactive oxygen species (ROS) metabolism deregulation (oxidative stress). For example, LDL oxidation, endothelial dysfunction and inflammatory processes are partially mediated by increase of cellular ROS production. Other conditions associated with cardiovascular disease as insulin resistance and metabolic syndrome are also characterized by ROS overproduction and excessive oxidative stress. In this article ROS participation in these pathologic processes is reviewed.

Keywords: Reactive oxygen species, cell.

An Fac med. 2014;75(4):351-2 / doi: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v75i4.10856>

Muchos estudios en modelos experimentales y reportes clínicos muestran un vínculo entre la sobreproducción de ERO en la pared vascular y el desarrollo de aterotrombosis, insuficiencia cardíaca, hipertensión e inestabilidad de la placa aterosclerótica⁽¹⁻⁴⁾.

Los efectos patológicos de las ERO en el aparato cardiovascular resultan simultáneamente de sus acciones directas, modificando las funciones de las células vasculares y, adicionalmente, de su capacidad para barrer y remover varios componentes vasoprotectores, entre los cuales el más importante es el óxido nítrico (NO). La interacción entre este último y el anión superóxido (O_2^-) es tan rápida que hace imposible que el NO pueda ejercer algún efecto biológico. Se piensa que esta interacción representa el mecanismo más prevalente de disfunción endotelial⁽⁵⁾.

Sin embargo, no podemos pasar por alto los efectos directos que las ERO ejercen sobre las células musculares lisas y fibroblastos que también son importantes en los estadios tempranos de la enfermedad cardiovascular; estos incluyen efectos vasorregulatorios directos y otros regulados a través de la oxidación tóxica de proteínas, lípidos y ácido desoxirribonucleico (ADN)^(3,6).

La sobreproducción de ERO adicionalmente activa genes prooxidativos, como el factor 1 alfa, inducible por la hipoxia, lo cual conlleva a angiogénesis y proliferación celular⁽²⁾.

Dentro de las principales fuentes productoras de ERO están: el complejo enzimático de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH), la xantina oxidasa, la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa⁽⁷⁻¹⁰⁾. La NADPH oxidasa transforma el oxígeno

atmosférico (O_2) en anión superóxido (O_2^-). Las ERO producidas por estas enzimas modifican virtualmente todas las otras potenciales fuentes de ERO. Por ejemplo, la oxidación reversible de los residuos sulfidrilos, con la subsecuente modificación proteolítica irreversible, transforma la xantina deshidrogenasa (involucrada en el metabolismo de las purinas) en xantina oxidasa generadora de ERO. Otro ejemplo de modificación local es el de la sintasa constitutiva de NO (eNOS), que en condiciones patológicas de estrés oxidativo, en lugar de generar NO, genera O_2^- .

La oxidación de la tetrahidrobiopterina (BH4), cofactor de la eNOS, lleva a un desacoplamiento de esta última, y los monómeros de eNOS generan O_2^- en lugar de NO. Estas moléculas de O_2^- se unen al NO y forman el peroxinitrito ($ONOO^-$), que cumple funciones opuestas a las del NO^(5,9). Adicional-

mente, el aumento en la generación de O_2^- por la NADPH oxidasa, induce un daño oxidativo directo mitocondrial a través de cambios en la membrana interna de la mitocondria y altera el flujo en la cadena de transporte de electrones, lo cual potencializa aún más la producción de ERO^(2,9).

Podemos entonces entender cómo la superproducción de ERO provoca una serie de reacciones que, en último término, llevan a una severa disminución en la biodisponibilidad de NO, fundamentalmente en las células endoteliales, evento fundamental en la disfunción endotelial y por ende en los mecanismos aterotrombóticos.

REGULACIÓN Y SEÑALIZACIÓN DE LAS OXIDASAS CON ESPECIAL ÉNFASIS EN LA NADPH

La actividad de la NADPH oxidasa es estimulada por:

1. Citoquinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) e interleuquina 1 (IL1).
2. Factores de crecimiento, como el factor de crecimiento fibroblástico beta (FGF-B) y el factor de crecimiento tipo insulínico (IGF-1).
3. Otros: ácidos grasos libres, productos avanzados de la glicación no enzimática, LDL oxidada y angiotensina II.

Todos estos mediadores actúan estimulando sus respectivos receptores en la membrana celular^(1,6-8,10,11). Por ejemplo, la estimulación del receptor AT1 por la angiotensina II promueve la activación de la fosfolipasa C y D, lo cual produce la formación de diacil glicerol y trifosfato de inositol. La liberación de calcio que estos mediadores provocan lleva a la activación de la proteinquinasa C y esta estimula al complejo enzimático de la NADPH oxidasa, generando la formación de ERO, que a su vez activa al factor de transcripción nu-

clear K-B (NF-KB), el cual permite que se expresen genes proinflamatorios, aumentando la producción de ARN mensajero para la síntesis de citoquinas proinflamatorias y de quimocinas, como el factor quimiotáctico monocitario 1 (MCP-1). Estos a su vez aumentan la expresión de moléculas de adhesión a nivel de la superficie endotelial, como la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM-1) y la E selectina.

Por otro lado, la formación de ERO activa los procesos de fosforilación proteica, disminuyendo asimismo los de desfosforilación, al inhibir la tirosinofosfatasa, con lo cual se inclina la balanza para la formación de proteinquinas activadas por mitógenos (MAPKS), las cuales tienen también la capacidad de activar al NF-KB⁽¹²⁾.

Adicionalmente, las ERO oxidan a las LDL, lo cual aumenta su potencial aterogénico y tiempo de permanencia en la íntima vascular, al quedar unidas a los proteoglicanos. La oxidación de las HDL, provocada también por las ERO, disminuye su capacidad antiinflamatoria y el transporte reverso de colesterol⁽¹³⁾.

Las ERO inactivan el NO al unirse a él, y desacoplan la sintasa de óxido nítrico promoviendo, como se había dicho, la disfunción endotelial⁽¹⁴⁾.

Además, las ERO provenientes de los macrófagos de la íntima vascular promueven la activación de las metaloproteinasas, lo cual lleva a la degradación de la cápsula de colágeno y a la ruptura de la placa⁽³⁾.

Se puede concluir entonces que el estrés oxidativo aumentado participa en todas las fases del proceso aterotrombótico: adhesión y agregación plaquetaria, proliferación celular, peroxidación lipídica y proteica, daño al ADN y a la membrana mitocondrial e inestabilización de la placa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abe J, Berk BC. Reactive oxygen species as mediators of signals transduction in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 1998 Feb;8(2):59-64. doi: 10.1016/S1050-1738(97)00133-3.
2. Hulsmans M, Van Dooren E, Holvoet P. Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Jun;14(3):264-76. doi: 10.1007/s11883-012-0237-0.
3. Hajjar DP, Gotto AM Jr. Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *Am J Pathol*. 2013 May;182(5):1474-81. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.01.010.
4. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011 Nov 7;17(11):1410-22. doi: 10.1038/nm.2538.
5. Guzik TJ, West NE, Pillai R, Taggart DP, Channon KM. Nitric oxide modulates superoxide release and peroxynitrite formation in human blood vessels. *Hypertension*. 2002 Jun;39(6):1088-94.
6. Hulsmans M, Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *J Cel Mol Med*. 2010;14:70-8.
7. Amanso AM. Differential roles of NADPH oxidases in vascular physiology and pathophysiology. *Front Biosci*. 2012 Jan 1;4:1044-64.
8. Bedar K, Krause KH. The Nox family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007 Jan;87(1):245-313.
9. Schramm A, Matusik P, Osmenda G, Guzik TJ. Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology. *Vascul Pharmacol*. 2012 May-Jun;56(5-6):216-31. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.012.
10. Guzik TJ, West NE, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM. Vascular superoxide production by NADPH oxidase: association with endothelial dysfunction as clinical risk factors. *Circ Res*. 2000 May 12;86(9):E85-90.
11. Griending K, Sorensen D, Ushio-Fukai M. NADPH oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 2000 Mar 17;86(5):494-501.
12. Guzik TJ, Harrison DG. Endothelial NF-KAPPAB as a mediator of kidney damage. *Circ Res*. 2007 Aug;101(3):227-9.
13. Ragbir S, Farmer JA. Dysfunctional high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2010 Sep;12(5):343-8. doi: 10.1007/s11883-010-0091-x.
14. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*. 1986 Apr 3-9;320(6061):454-6.

Conflictos de interés:

El autor informa que no existen conflictos de interés.

Correspondencia:

Dirección: Urbanización Pórtico del Río 19A Via Samborondón, Guayaquil, Ecuador

Teléfono: 593 4 2300875 Celular: 593 997132991

Correo electrónico: joffre.lara@hotmail.com